

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|  |           |  |
|--|-----------|--|
| <b>(51) 国際特許分類6</b><br><b>A61K 31/44</b>   | <b>A1</b> | <b>(11) 国際公開番号</b><br><b>WO97/09982</b><br><br><b>(43) 国際公開日</b><br>1997年3月20日(20.03.97)   |
| <b>(21) 国際出願番号</b><br>PCT/JP96/02637<br><br><b>(22) 国際出願日</b><br>1996年9月13日(13.09.96)<br><br><b>(30) 優先権データ</b><br>特願平7/261006      1995年9月14日(14.09.95)      JP<br>特願平8/118193      1996年4月17日(17.04.96)      JP<br><br><b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b><br>日本化薬株式会社<br>(NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP]<br>〒102 東京都千代田区富士見一丁目11番2号 Tokyo, (JP)<br><b>(72) 発明者：および</b><br><b>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ)</b><br>川野英治(KAWANO, Eiji)[JP/JP]<br>〒189 東京都東村山市萩山町1-10-22 Tokyo, (JP)<br>永井昌史(NAGAI, Masashi)[JP/JP]<br>〒364 埼玉県北本市東間5-90-1-905 Saitama, (JP)<br>大伏敦郎(INUBUSHI, Atsurou)[JP/JP]<br>〒340-01 埼玉県幸手市香日向1-5-9 Saitama, (JP)  |           | <b>島田慶一(SHIMADA, Keiichi)[JP/JP]</b><br>〒211 神奈川県川崎市中原区新丸子東2-888-1-601<br>Kanagawa, (JP)<br><b>戸張裕子(TOBARI, Hiroko)[JP/JP]</b><br>〒270-01 千葉県流山市平和台1-5-17 Chiba, (JP)<br><br><b>(81) 指定国</b> AU, BR, CA, CN, KR, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).<br><br>添付公開書類<br>国際調査報告書 |
| <b>(54)Title: NITROGEN MONOXIDE SYNTHETASE INHIBITOR COMPRISING 2-AMINOPYRIDINES AS ACTIVE INGREDIENT</b><br><br><b>(54)発明の名称</b> 2-アミノピリジン類を有効成分とする一酸化窒素合成酵素阻害剤<br><br><b>(57) Abstract</b><br>A nitrogen monoxide synthetase inhibitor which contains as the active ingredient 2-aminopyridines or pharmaceutically acceptable salts thereof. It has been found out that 2-aminopyridines and pharmaceutically acceptable salts thereof have potent effects of inhibiting nitrogen monoxide synthetase. Namely, it has been found out that a medicinal composition containing 2-aminopyridines and pharmaceutically acceptable salts thereof is useful as a nitrogen monoxide formation inhibitor. |           |  |

(57) 要約

2-アミノピリジン類又はその製薬上許容し得る塩類を有効成分とする一酸化窒素合成酵素阻害剤を提供する。

本発明により、2-アミノピリジン類及びその製薬上許容し得る塩が、強力な一酸化窒素合成酵素阻害作用を有することを見出した。すなわち、2-アミノピリジン類及びその製薬上許容し得る塩を含有する薬剤組成物は、一酸化窒素生成抑制剤として有用であることを見出した。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

|    |           |    |             |    |          |    |            |
|----|-----------|----|-------------|----|----------|----|------------|
| AL | アルバニア     | EE | エストニア       | LR | リベリア     | RU | ロシア連邦      |
| AM | アルメニア     | ES | スペイン        | LS | レソト      | SE | スウェーデン     |
| AT | オーストリア    | FI | フィンランド      | LT | リトアニア    | SG | シンガポール     |
| AZ | アゼルバイジャン  | FR | フランス        | LV | ラトヴィア    | SI | スロベニア      |
| BB | バルバドス     | GB | イギリス        | MC | モナコ      | SK | スロバキア      |
| BE | ベルギー      | GE | グルジア        | MD | モルドバ     | SN | セネガル       |
| BG | ブルガリア     | GH | ガーナ         | MG | マダガスカル   | SS | スーダン       |
| BJ | ベナン       | GK | ギニア         | MK | マケドニア    | TD | チャド        |
| BR | ブラジル      | GR | ギリシャ        | UA | ウクライナ    | TG | トーゴ        |
| BY | ベラルーシ     | HU | ハンガリー       | ML | マリ       | TM | トルクメニスタン   |
| CA | カナダ       | IE | アイルランド      | MN | モンゴル     | TT | トリニダード・トバゴ |
| CF | 中央アフリカ共和国 | IS | アイスランド      | MR | モーリタニア   | TR | トルコ        |
| CG | コンゴ       | IT | イタリア        | MW | モザンビーク   | TT | トリニダード・トバゴ |
| CH | スイス       | JP | 日本          | MX | メキシコ     | UA | ウクライナ      |
| CI | コートジボワール  | KE | ケニア         | NE | ニジェール    | UG | ウガンダ       |
| CM | カメルーン     | KP | 朝鮮民主主義人民共和国 | NL | オランダ     | US | 米国         |
| CN | 中国        | KR | 大韓民国        | NO | ノルウェー    | UZ | ウズベキスタン    |
| CZ | チェコ共和国    | KZ | カザフスタン      | NZ | ニュージーランド | VN | ベトナム       |
| DE | ドイツ       | LI | リヒテンシュタイン   | PL | ポーランド    | YU | ユーゴスラビア    |
| DK | デンマーク     | LK | スリランカ       | RO | ルーマニア    |    |            |

## 明 細 書

## 2-アミノピリジン類を有効成分とする一酸化窒素合成酵素阻害剤

5

## 技術分野

本発明は、医薬、特に一酸化窒素合成酵素阻害剤に関するものであり、さらに一酸化窒素産生の抑制剤として生体に投与することに関するものである。

10

## 背景技術

数十年間、ニトログリセリンが心血管疾患の処置において血管拡張剤としてヒトに投与されてきた。最近、このように投与されたニトログリセリンが、体内で、薬理学的に活性な代謝物である一酸化窒素に変換することが判った。

15

そして又、一酸化窒素は、血管内皮由来弛緩因子類(EDRFs)の重要な成分であり、正常代謝物としてアルギニンから酵素的に形成されることが判った。EDRFsは血流及び血管抵抗の調節に関係しているとして、最近盛んに研究されている。又、生体内では血管内皮の他にマクロファージや神経細胞でも一酸化窒素を生産することが判明している。マクロファージの産生する一酸化窒素は細胞傷害作用や細胞増殖抑制作用を示し、神経細胞の産生する一酸化窒素は情報伝達物質として記憶等に関与することが判った。

20

さらに最近、アルギニンから一酸化窒素を形成する酵素  
25 が一酸化窒素合成酵素であり、三つの異なる型、内皮型、

神経型及び誘導型からなることが確立された。内皮型酵素は正常な内皮細胞類に恒常的に存在し、神経型は神経細胞類などに恒常的に存在する。内皮細胞類における内皮型酵素による一酸化窒素の形成は、正常な血圧調節で役割を演じていると考えられる。又、神経細胞類における神経型酵素による一酸化窒素の形成は、シナプス伝達の可塑性に関与し、記憶や学習で役割を演じ、更に脳血管障害による脳虚血等においては、病態の発生に関与していることが考えられる。一方、誘導型酵素は活性化マクロファージ類から分離され、内皮細胞類又は血管平滑筋細胞類でも種々のサイトカイン類又はサイトカイン類の組み合わせにより誘導されることが明らかとなった。敗血症又はサイトカインにより誘導されるショックにおいて、しばしば観察される生命を脅かすような重篤な低血圧症は、誘導型酵素による一酸化窒素の過剰生産を主として、又は全て負うと考えられる。

したがって、これらの一酸化窒素合成酵素の阻害剤は、誘導型一酸化窒素合成酵素を阻害する場合は、特に後述するように選択的に誘導型一酸化窒素合成酵素を阻害する場合は、敗血症性ショック（Lancet；338 巻，1555頁及び1557頁，1991年）及び関節炎（Ann.Rheum.Dis.；51巻，1219頁，1992年）等の疾患や症状を改善する薬剤としての可能性が考えられる。また、神経型一酸化窒素合成酵素を阻害する場合は、特に後述するように選択的に神経型一酸化窒素合成酵素を阻害する場合は、脳血管障害（Eur. J. Pharma

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                  |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の 号 |
| A                     | WO, 95/11231, A1 (G, D, SEARLE & CO.) 27. 4月. 1995 (27. 04. 95)<br>&AU, 8081194, A1 | 1-18             |